整合流式评分在骨髓增生异常综合征中的诊断和预后价值研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0661

陈颖[1]，李纪鹏[1*]，叶佩佩[2]

基金项目：国家自然科学基金项目（项目编号：81872433）；宁波市医学科技计划项目（项目编号：2020Y45）
1.315040 浙江省宁波市，宁波大学附属人民医院中心实验室
2.315040 浙江省宁波市，宁波大学附属人民医院血液科
*通讯作者：李纪鹏，主任检验师；E-mail：lijipeng1109@163.com

【摘要】 背景 诊断骨髓增生异常综合征（MDS）的金标准是基于骨髓形态、祖细胞计数和细胞遗传学。但发育不良并非 MDS 特有，骨髓涂片质量不佳、病态造血不明显或原始细胞不显著增加，尤其是在核型正常的情况下，MDS 诊断通常很有挑战性。多参数流式细胞术(MFC)已成为诊断 MDS 的重要共同标准。有研究认为整合流式评分(iFS)是 MFC 诊断 MDS 的最佳评分系统，但在中国人群中的研究未见报道。**目的** 采用 MFC，探索 iFS 在 MDS 中的诊断和预后价值，为临床诊断疾病和评价预后寻找合适的 MFC 评分系统。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 4 月在宁波大学附属人民医院血液科诊治的 83 例 MDS 病例和 77 例非 MDS 病例的免疫表型，根据 iFS 判读表型异常，采用卡方检验比较两组患者各细胞系出现表型异常的概率；按照 iFS 进行诊断评分，绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析 iFS 的敏感度、特异度和曲线下面积（AOC）等；采用 spearman-rank 分析 MDS 患者 iFS 评价等级和修订版国际预后积分系统（IPSS-R）的相关性；应用 Kaplan-Meier 法，Log-rank 检验比较 iFS 评价为 MDS 的患者和其他 MDS 患者的无事件生存期。**结果** MDS 组髓系祖细胞、粒系和/或单核系、红细胞出现表型异常的概率分别为 71.1%、73.5%和 60.2%，明显高于非 MDS 组（1.3%、18.8%和 14.2%）（$P<0.05$）。iFS 诊断 MDS 的特异度为 93.5%，敏感度为 81.9%，AOC 为 0.921(95%*CI*：0.876～0.967)，诊断低级别 MDS、核型正常的低级别 MDS 敏感度分别为 66.7%和 65.0%。iFS 评价等级与 IPSS-R 呈正相关（$r=0.411$，$P<0.05$），iFS 评价为 MDS 的患者无事件生存期明显低于其他 MDS 患者（36.4 个月 vs 未达到，$\chi^2=5.71$，$P<0.05$）。**结论** iFS 可弥补形态学和细胞遗传学的局限，为 MDS 提供诊断和预后信息。

【关键词】 骨髓增生异常综合征；流式细胞术；诊断；预后；免疫表型
【中图分类号】

The diagnostic and prognostic value of integrated flow-score in myelodysplastic syndrome

CHEN Ying[1], LI Ji-peng[1], YE Pei-pei[2]*
1. Department of Central Laboratory, the Affiliated People's Hospital, Ningbo University, Ningbo 315040，China
2. Department of Hematology, the Affiliated People's Hospital, Ningbo University, Ningbo 315040，China
**Corresponding authors:LI Ji-peng, chief docimaster; E-mail：lijipeng1109@163.com*

【Abstract】 Background The gold standard for the diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) is based on bone marrow morphology, progenitor cell count and cytogenetics. But the dysplasia is not specific for MDS, may be very mild. In the context of poor quality of bone marrow smear, no significant increase in blasts and a normal karyotype, the diagnosis of MDS is often challenging. Multiparameter flow cytometry (MFC) has became an important co-criteria for the diagnosis of MDS. Some study showed that integrated flow-score (iFS) was the best scoring system for MDS diagnosis, but no report in the Chinese population. **Objective** To explore the diagnostic and prognostic value of iFS by MFC in MDS. To find an appropriate MFC scoring system for clinical diagnosis and evaluation of prognosis. **Methods** The clinical and MFC data of 83 patients with MDS and 77 patients with non-MDS treated in the Hematology Department of the Affiliated People's Hospital of Ningbo University between January 2019 and April 2022 were retrospectively collected. Phenotype abnormalities were judged according to iFS. The Chi-square test was used to compare the probability of phenotype abnormalities in each cell line of the two group patients. Diagnostic scores were performed according to the iFS, and the sensitivities, specificities and the area under the curves (AOC) of iFS were analysed by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve. In the MDS group, the spearman-rank was adopted to analyze the correlation of iFS evaluation grade and Revised International Prognositic Scoring System (IPSS-R). The event-free survival curve was plotted by Kaplan-Meier method and compared patients evaluated as MDS by iFS with the other MDS patients by Log-rank test.

Results The probability of phenotype abnormalities of myeloid progenitors, granulocytes/monocytes and erythrocytes in the MDS group (71.1%, 73.5%, 60.2%, respectively) were significantly higher than that in the non-MDS group (1.3%, 18.8%, 14.2%, respectively) (*P*<0.05). The specificity of iFS in the diagnosis of MDS was 93.5% and the sensitivity was 81.9%. The AOC was 0.921(95%*CI*：0.876～0.967). The sensitivities in low-grade MDS and low-grade MDS with normal karyotype were 66.7% and 65.0%, respectively. There was positive correlation between the evaluation grade of iFS and IPSS-R (r=0.411，*P*<0.05). Patients evaluated as MDS by iFS had significantly lower event-free survival time than the other MDS patients (36.4 month vs not reached, χ^2=5.71, *P*<0.05). **Conclusion** The iFS may compensate for the morphological and cytogenetic limitations to provide diagnostic and prognostic information for MDS.

【**Key words**】Myelodysplastic syndrome; Flow cytometry; Diagnosis; Prognosis; Immunophenotype

前言

骨髓增生异常综合征（Myelodysplastic syndrome，MDS）是一组异质性、克隆性的髓系造血干细胞恶性肿瘤。其特征包括血细胞减少，一个或多个细胞系病态造血，遗传学不稳定性、具有较高的转化为白血病的危险等[1]。尽管新的诊断方法快速发展，诊断 MDS 的金标准仍是基于骨髓形态、祖细胞计数和细胞遗传学[2]。发育不良并非 MDS 特有，骨髓涂片质量不佳、病态造血不明显或原始细胞不显著增加，尤其是在核型正常或没有 MDS 相关遗传变异的情况下，MDS 诊断通常很有挑战性。多参数流式细胞术（Multiparametric flow cytometry，MFC）评估骨髓造血细胞异常表型，已成为诊断 MDS 的重要共同标准[2,3]。普遍使用的 Ogata 评分[4]对 MDS 诊断有较好的特异度(90%以上)，但敏感度较低(30～70%)[4-7]。2017 年由 Cremers 等[6]应用 44 个流式参数设计整合流式评分(integrated flow-score，iFS），包括 Ogata 评分，未成熟、成熟的粒细胞和单核细胞系以及红细胞的发育不良特征分析，全面分析了各个细胞系，Oelschlaegel 等[7]认为 iFS 是 MDS 诊断的最佳评分系统。尽管如此，目前关于此评分系统在中国人群中的研究未见报道，尤其是在原始细胞不增加的低级别 MDS 中，并未广泛应用。

因此，本研究回顾性分析 83 例 MDS 病例和 77 例非 MDS 病例的免疫表型，应用 iFS 对患者进行诊断评分，以探索其在 MDS 诊断和预后中的应用前景，为临床诊断疾病和评价预后寻找合适的 MFC 评分系统。

1　对象和方法

1.1　研究对象

2019 年 1 月至 2022 年 4 月在宁波大学附属人民医院血液科因外周血一系或多系减少而就诊患者，经骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体分析、骨髓活检、基因测序等检查，依据 MDS 最低诊断标准[2]，经 0～12 个月随访确诊为骨髓增生异常综合征 83 例，男 53 例（64%），女 30 例（36%），年龄 25～84 岁，中位年龄 63 岁。疑似 MDS 患者中， 77 例被诊断为非克隆性血细胞减少，入组非 MDS 组，男 40 例（52%），女 37 例（48%），年龄 25～89 岁，中位年龄 68 岁。MDS 组和非 MDS 组患者性别和年龄差异无统计学意义（分别为 x^2=2.327，*P*=0.127；*Z*=-0.442，*P*=0.658）。患者临床特征见表 1。研究对象均知情同意，并通过宁波大学附属人民医院伦理委员会批准（2022-（科研）-031）。

表 1　患者临床特征

Table 1　Clinical characteristics of the patients

MDS 组	83 例
诊断：WHO（2016）分型[2]	
MDS-SLD	14（16.8%）
MDS-MLD	23（27.7%）
MDS-RS	2（2.6%）
MDS-5q-	1（1.3%）
MDS-EB1	23（29.9%）
MDS-EB2	15（18.1%）
MDS-U	4（4.8%）
临床表现	
贫血	62（74.7%）
血小板减少	59（71.1%）
粒细胞减少	60（72.3%）
非 MDS 组	77 例
诊断	

巨幼细胞性贫血	17（20.4%）
缺铁性贫血	16（19.3%）
免疫性血小板减少紫癜	15（19.5%）
自身免疫性溶血性贫血	8（10.4%）
感染相关性血细胞减少	8（10.4%）
药物相关性血细胞减少	5（6.5%）
慢性肝病	3（3.9%）
系统性红斑狼疮	2（2.4%）
阵发性睡眠性血红蛋白尿	2（2.4%）
肾性贫血	1（1.3%）
临床表现	
贫血	47（61.0%）
血小板减少	47（61.0%）
粒细胞减少	35（45.4%）

注：MDS-SLD=MDS 伴单系病态造血，MDS-MLD=MDS 伴多系病态造血，MDS-RS=MDS 伴环形铁粒幼细胞，MDS-5q-=MDS 伴孤立 5q-，MDS-EB1=MDS 伴原始细胞增多 1 型，MDS-EB2=MDS 伴原始细胞增多 2 型，MDS-U=MDS 无法分类

1.2 方法

1.2.1 标本处理和 MFC 获取数据

抽取新鲜骨髓 1～2mL，EDTA 抗凝，样本处理参照国际/欧洲白血病网（European Leukmia Net, ELN）的 MDS 标准化操作流程[8]。采用的抗体组合为：CD34-FITC/CD33-PE/CD45-PERCP/CD13-PECY7/CD117-APC/HLA-DR-APC-H7，CD16-FITC/CD56-PE/CD45-PERCP/CD13-PECY7/CD11b-APC，CD15-FITC/CD64-PE/CD45-PERCP/CD34-PECY7/CD11c-APC/CD14-APC-H7，CD38-FITC/CD34-PE/CD45-PERCP/CD19-PECY7/CD10-APC/CD20-APC-CY7，CD3-FITC/CD7-PE/CD45-PERCP/CD4-PECY7/CD5-APC/CD8-APC-H7，CD2-FITC/CD36-PE/CD45-PERCP/CD123-PECY7/CD71-APC，单克隆抗体购自美国 BD 公司，（5～10）×10^5个骨髓细胞与抗体孵育 15 分钟后，BD FACS Lysing Solution 溶解红细胞，洗涤后上机。多参数流式细胞仪 BD FACS Canto Ⅱ采集数据，每管至少获取 10 万个有核细胞和 250 个祖细胞。患者的 MFC 数据采用 FACSDiva Version 6.1.3 软件进行盲法、回顾性分析。

1.2.2 MFC 设门策略和诊断评分

分层设门策略参考 ELN 指南[8,9]。设置荧光参数/Time 二维点图选择液流稳定区域；设置前向散射光（Forward Scatter, FSc）/侧向散射光（Side Scatter, SSc）二维点图，去除杂质；设置二维点图 FSc-A/FSc-H，去粘连体细胞；骨髓有核细胞显示在 CD45/SSc 二维点图上，设置髓系祖细胞门（CD34+和/或 CD117+$CD45^{dim}$ SSc^{int}）、B 祖细胞门（CD19+CD34+$CD45^{dim}SSc^{low}$）、淋巴细胞门（$CD45^{hi}SSc^{low}$）、粒细胞门（$CD45^{dim}SSc^{int/hi}$）、单核细胞门（$CD45^{hi}SSc^{int}$）和有核红细胞门（$CD45^{neg/dim}$），Ogata 评分的四个参数见表 2，SSc 峰值和 CD45 平均荧光强度值由软件计算得出，粒细胞与祖细胞和/或单核细胞重叠时，必须通过适当的标记物（例如：CD34、CD117、CD15、CD64 等）进行识别[8]，分别对门内细胞不同抗原表达进行分析。iFS[6]的判读见表 2。

表 2 整合流式评分

Table 2 integrated flow-score, iFS

Ogata 评分	髓系祖细胞异常	粒系异常	单核异常	红系异常
CD34+髓系祖细胞≥2%积 1 分	>5%髓系祖细胞 或： <5%髓系祖细胞跨系表达淋系抗原	≥2 种异常： SSc 减少 CD11b/CD13 异常 CD13/CD16 异常	≥2 种异常： CD45/SSc 异常 与淋巴细胞相比，数量增加/减少	≥2 种异常： CD36 变异系数增加 CD71 变异系数增加 CD71 表达减少
CD34+B 系祖细胞百分比≤5%积 1 分	或： <5%髓系祖细胞同时存在≥2 种异常： CD45 表达减弱	表达 HLA-DR CD33 表达缺失 异步左移 CD15 异常表达	CD11b 异常表达 HLA-DR 异常表达 CD11b/HLA-DR 异常 CD14 异常表达	有核红细胞 CD117+百分比的降低/增加
淋巴细胞/髓系祖细胞 CD45 平均荧光强度≤4 或≥7.5 积 1 分	CD34 异常表达 CD117 异常表达 CD13 异常表达 CD33 异常表达	或： 跨系表达淋系抗原 或：	CD13 异常表达 CD16 丢失 CD33 异常表达 或：	

粒细胞/淋巴细胞 SSc 峰值比≤6 积 1 分	HLA-DR 异常表达 异步表达 CD11b 异步表达 CD15	成熟粒细胞表达 CD34 或： 粒系/淋系比值<1	跨系表达淋系抗原 或： 成熟单核细胞表达 CD34

Ogata 积分	<2								≥2							
髓系祖细胞异常	−	−	−	−	+	+	+	+	−	−	−	−	+	+	+	+
粒系/单核异常*	−	−	+	+	−	−	+	+	−	−	+	+	−	−	+	+
红系异常**	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+
iFS***	A	B	B	C	B	C	C	C	A/B	C	C	C	C	C	C	C

注：*粒系和单核系整合到一个细胞系中。**如果 CD71 和 CD117 百分比异常，则必须有一个额外的异常。***A=MFC 无 MDS 迹象；B=MFC 提示有限的 MDS 迹象；C=MFC 符合 MDS。

1.2.3 细胞遗传学分类及修订版国际预后积分系统（Revised International Prognositic Scoring System，IPSS-R）评估

83 例 MDS 患者进行了染色体分析，其中 2 例无分裂相。采用 IPSS-R[10]对 81 例 MDS 患者进行细胞遗传学风险分类和预后分层。

1.2.4 MDS 治疗方案和患者随访

MDS 治疗方案参照骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南（2019 年版）[11]，随访资料通过查阅住院、门诊病历和电话随访获得，随访时间至 2022 年 4 月 30 日。无事件生存期是指确诊之日起至转白血病或死亡日期为止，无上述事件发生的患者计算至末次随访日期或经异基因造血干细胞移植日期为止。

1.3 统计学处理

患者特点中分类变量用频率百分比、连续变量用中位数和范围描述。应用 SPSS 26 软件进行统计分析，分组比较时分类变量采用卡方检验或 Fisher 确切概率，非正态分布连续变量采用秩和检验。以世界卫生组织（World Health Organization，WHO）2016 诊断要求为金标准，绘制受试者工作特征（the receiver operating characteristic，ROC）曲线评估 Ogata 和 iFS 的诊断价值。变量相关性采用 spearman-rank 分析。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析，Log-rank 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDS 组和非 MDS 组中各系的表型异常情况

根据 iFS 判读（见表 2）各系表型异常，结果发现，MDS 组和非 MDS 组髓系祖细胞出现异常的比例分别为 71.1%（59/83）和 1.3%（1/77），差异有统计学意义（x^2=82.998，$P<0.001$）；MDS 组粒系和/或单核系表型异常为 73.5%（61/83），明显高于非 MDS 组 18.8%（14/77）（x^2=49.074，$P<0.001$）；60.2%（50/83）MDS 表型出现≥2 种红系表型异常，非 MDS 组为 14.2%（11/77），差异有统计学意义（x^2=35.76，$P<0.001$）。

2.2 iFS 诊断 MDS 的敏感度、特异度等指标

将 MDS 组中骨髓原始细胞比例小于 5%，诊断为 MDS-SLD、MDS-MLD、MDS-RS、MDS-U、MDS 伴 5q-归入低级别 MDS 亚组。Ogata 的评分标准为≥2 分，根据 Ogata 评分和各系表型异常，iFS 评价患者为“A”表示“MFC 无 MDS 迹象”，“B”表示“MFC 提示有限的 MDS 迹象”，“C”表示“MFC 符合 MDS”。

结果发现，81.9%（68/83）MDS 患者 iFS 评价为 C；100%（38/38）MDS-EB1 和 MDS-EB2 评价为 C；45 例低级别 MDS 中，42.4%（19/45）患者 Ogata≥2，iFS 均评价为 C，其余 26 例患者 Ogata<2，按照 iFS 其中 11 例纳入 MDS，另有 15 例（7 例 MDS-SLD，8 例 MDS-MLD）没有分配到 MDS：3 例为评价 A、12 例为 B，不同 iFS 评价结果与 MDS 分类有统计学差异（x^2=27.93，$P<0.001$）；77 例非 MDS 组中，有 5 例（6.5%）错误地评价为 C，各组中 iFS 评价为 A、B、C 的患者数量和百分比见图 1。iFS 诊断 MDS 的特异度为 93.5%，敏感度为 81.9%，曲线下面积（area under the curve，AUC）为 0.921（95%*CI*：0.876～0.967），约登指数为 0.754；在低级别 MDS 和核型正常的低级别 MDS 敏感度分别为 66.7% 和 65.0%，见图 2 和表 3。

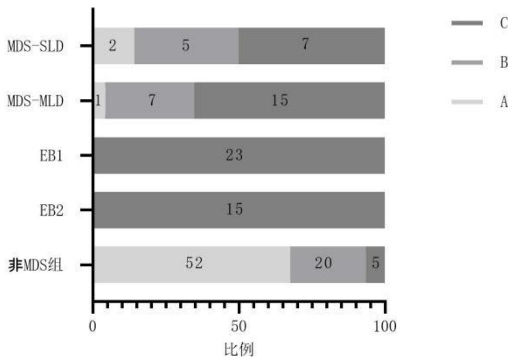
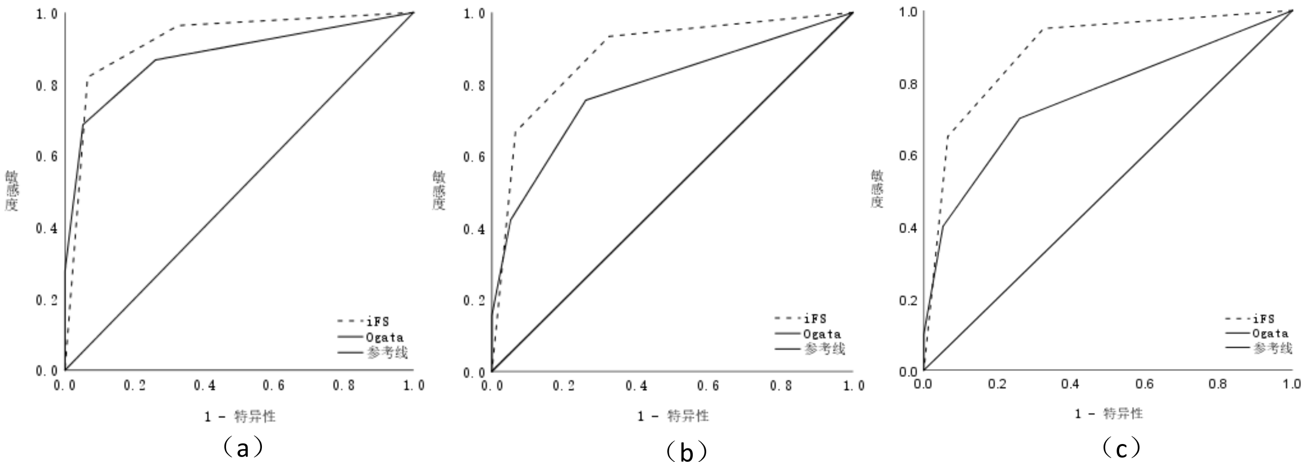


图 1 各组中 iFS 评价为 A、B、C 的患者数量和百分比

Figure 1 The numbers and percentages of patients evaluated as A, B, and C by iFS in each group



注：ROC 曲线=受试者工作特征曲线

图 2 Ogata 和 iFS 诊断 MDS(a)、低级别 MDS(b)以及核型正常的低级别 MDS(c)的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of Ogata and iFS including all MDS cases (a) ,low-grade MDS cases(b), and low-grade MDS with normal karyotype cases(c)

表 3 Ogata 和 iFS 对 MDS 的诊断效能评估

Table 3 Evaluation of the diagnostic efficacy of MDS by Ogata and iFS

组别	Ogata						
	截断值	敏感度	特异度	AUC(95%*CI*)	约登指数	阳性似然比	阴性似然比
MDS	≥2	68.7%(57/83)	94.8%(73/77)	0.878(0.823～0.933)	0.605	13.2	0.33
低级别 MDS		42.2%(19/45)		0.787(0.698～0.876)	0.37	8.1	0.61
核型正常的低级别 MDS		40.0%（8/20）		0.756(0.623～0.890)	0.348	7.69	0.63
组别	iFS						
	截断值	敏感度	特异度	AUC(95%*CI*)	约登指数	阳性似然比	阴性似然比
MDS	C	81.9%(68/83)	93.5%(72/77)	0.921(0.876～0.967)	0.754	12.6	0.19
低级别 MDS		66.7%(30/45)		0.882(0.818～0.947)	0.602	10.3	0.36
核型正常的低级别 MDS		65.0%(13/20)		0.887(0.807～0.968)	0.585	10.0	0.37

注：AUC=受试者工作特征曲线下面积

2.3 iFS 与 MDS 预后的相关性

iFS 评价为 A、B、C 的 MDS 患者与细胞遗传学风险分类不相关（*P*>0.05）。由于 IPSS-R 极低危样本数量有限（仅 1 例极低危），将极低危和低危并为一组，以减少误差，评价为 A、B、C 的 MDS 患者与 IPSS-R 有统计学意义的正相关（*P*<0.05），见表 4。对 83 例 MDS 患者进行随访，中位随访时间 12（0.2～41）个月，评价为 C 的患者中位无事件生存时间明显低于评价为 A 或 B 的患者（36.4 个月 vs 未达到，x^2=5.71，*P*<0.05），见图 3。

表 4　iFS 评价等级与 IPSS-R 的相关性

Table 4　Correlation between the evaluation grade of iFS and IPSS-R

iFS评价	例	IPSS-R				*r*	*P*值
		极低危+低危	中危	高危	极高危		
	81	19	30	19	13	0.411	*P*=0.01
A	3	2（10.5%）	1（3.3%）	0（0%）	0（0%）		
B	12	6（31.6%）	6（20.0%）	0（0%）	0（0%）		
C	66	11（57.9%）	23(76.7%)	19（100%）	13（100%）		

注： IP 注 注 ：IPSS-R=修订版国际预后积分系统

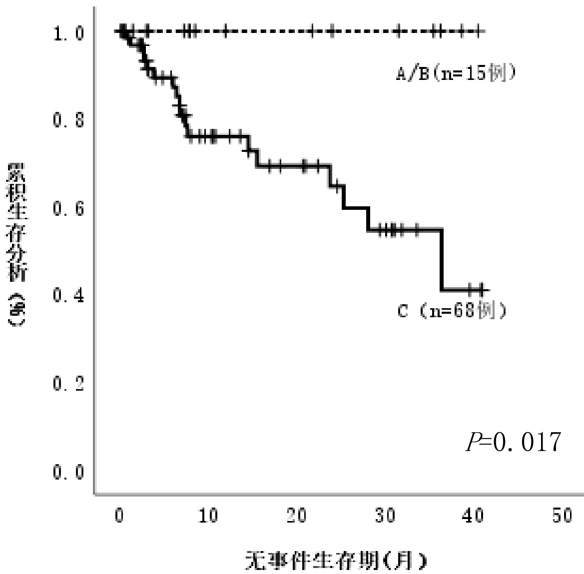


图 3　83 例 iFS 评价为 A/B 和 C 的 MDS 患者无事件生存期比较

Figure 3　Comparison of event-free survival in 83 MDS cases evaluated as A/B and C by iFS

3　讨论

WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类(2016)列出了 MFC 检测 MDS 的免疫表型异常，包括粒系 CD11b/CD13 或 CD13/CD16 成熟发育模式异常；祖细胞、粒细胞或单核细胞上跨系表达 CD56 和/或 CD7；粒细胞 SSc 减少；以及幼红细胞 CD71 或 CD36 变异系数的增加或表达强度的降低等。数几年来，多个 MDS 流式评分系统开发出来，描述了不同抗原表达和不同评分策略对 MDS 的诊断评估。以 ELN 为平台，多中心大样本研究提出的 Ogata 评分[4]，分析祖细胞和成熟粒细胞异常，特异度高，敏感度较低；Mathis 等[12]评估红系 CD36 和 CD71 变异系数的增加，并结合血红蛋白水平辅助诊断 MDS，敏感度为 88%，特异度为 89%，但后续的研究没有得到很好的证实[7]；iFS 将 ELN 的 MDS 流式工作组评价系统[13]和红系评分[14]相结合，综合 Ogata 评分和各系表型异常加以评价，是迄今为止评价细胞系最全面的 MDS 诊断评分系统[15]。

本研究结果发现，根据 iFS 判读各系表型异常，MDS 组和非 MDS 组髓系祖细胞、粒系和/或单核系、红细胞表型的异常检出率，差异均有统计学意义，均与 MDS 的诊断显著相关。Cremers 等[6]研究结果表明，iFS 特异度（95%）优于 Ogata 评分（86.9%），而 Oelschlaegel 等[7]指出 iFS 特异度（86%）不如 Ogata 评分（94%），本研究发现，iFS 特异度(93.5%)基本与 Ogata 评分(94.8%)相当，可能与不同的抗体组合或人种差异有关。多个研究小组表明[16-19]，骨髓祖细胞的数量和免疫表型异常对区分 MDS 和非克隆性血细胞减少症非常有用，可能原因是 MDS 的本质是干细胞的克隆性异常，干祖细胞很大概率会有表型异常，并且与成熟细胞相比，祖细胞受感染或炎症的影响更小[15]。本研究非 MDS 组中仅有 1 例（1.3%）髓系祖细胞表型异常，而粒系和/或单核系、红细胞表型异常分别为 14 例（18.8%）和 11 例（14.2%），因此祖细胞表型异常对 MDS 的诊断更具特异性。Ogata 评分≥2 特异性高，iFS 在 Ogata 的基础

上分析髓系祖细胞表型异常，这可能是 iFS 评价为 C 同样具有特异性较高的原因，即使粒系和/或单核系合并红细胞表型异常可能会增加 iFS 评价。本研究 iFS 敏感度为 81.9%，优于 Ogata 评分(68.7%)，iFS 曲线下面积、约登指数、阳性和阴性似然比也优于 Ogata 评分，尤其是在低级别 MDS 和核型正常的低级别 MDS 中，iFS 将 Ogata 敏感度从 42.2%和 40.0%分别提高至 66.7%和 65.1%，阳性似然比分别为 10.3 和 10.0，提示 iFS 是 MDS 的有效鉴别方法，这与以往研究结果[6,7]基本一致。45 例低级别 MDS 组中 Ogata<2 为 26 例，按照 iFS 其中 11 例纳入 MDS。越来越多的研究显示，MDS 没有单一特异的免疫表型标记物，干祖细胞[17-19]、成熟粒单系[19, 20]和红系[12,14, 21]多种表型异常可提示存在潜在的 MDS 克隆性异常。MDS 患者髓系祖细胞 CD34 表达减少或缺失、CD34<2%但伴有祖细胞表型异常以及仅成熟粒单系或/和红系发育不良的情况下，Ogata 很难达到 2 分，iFS 能识别部分 Ogata<2 的 MDS 患者，敏感度优于 Ogata 评分。

Porta 等[22]提出 Ogata 评分可能为低级别 MDS 提供额外的生存信息；MDS 中的祖细胞、粒细胞和单核细胞发育不良，与 IPSS、IPSS-R 和总生存期均存在相关性[15,20,23]，iFS 与预后分层的相关性研究未见报道。本研究结果发现 iFS 评估等级与 IPSS-R 呈正相关，iFS 为 C 的患者比例随着 MDS 预后评分的升高而增加，15 例评价为 A 或 B 的患者均属于 IPSS-R 低风险或中风险。但是，iFS 与细胞遗传学风险分类无相关性，可能是由于细胞遗传学亚组中的患者数量较少，需要加大病例加以分析。另外，我们对 83 例 MDS 患者的治疗和生存情况进行随访，评价为 C 的患者无白血病时间或生存时间明显短于评价为 A 或 B，因此 iFS 可为 MDS 提供预后信息，尤其是在骨髓纤维化、骨髓涂片质量不佳或染色体无分裂相等原因无法获得预后评分的情况下。本研究为单中心研究，样本数较少，随访时间较短以及少数患者失访，发生死亡的病例数尚少，需要继续随访病例并收集更多样本进行多因素生存分析。

诊断 MDS 最大的挑战是将 MDS 与细胞减少和发育不良的反应性原因分开。多参数流式细胞术提供了一种更客观和可靠的诊断工具，iFS 全面地分析各细胞系表型异常，有助于诊断 MDS，特别是无环铁粒幼细胞的原始细胞不增加的正常核型 MDS。此外，该评分提示疾病预后，为临床合理治疗提供重要的预后依据。

作者贡献 陈颖进行文章的构思与设计，文章的可行性分析，负责收集病例、数据整理分析及论文撰写；李纪鹏负责研究指导、论文修改及经费支持，并对文章整体负责、监督管理。叶佩佩负责收集病例、临床指导。

本文无利益冲突。

参考文献：

[1]Hellström-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management[J]. Haematologica, 2020, 105(7):1765-1779.DOI: 10.3324/haematol.2020.248955.

[2]Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405.DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.

[3]Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020，95(11):1399-1420. DOI:10.1002/ajh.25950.

[4]Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study[J]. Haematologica, 2012, 97(8):1209-1217.DOI: 10.3324/haematol.2011.048421.

[5]Della Porta MG, Picone C. Diagnostic Utility of Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2017, 15;9(1):e2017017.DOI: 10.4084/MJHID.2017.017.

[6]Cremers EM, Westers TM, Alhan C, et al. Implementation of erythroid lineage analysis by flow cytometry in diagnostic models for myelodysplastic syndromes[J]. Haematologica, 2017, 102(2):320-326.DOI: 10.3324/haematol.2016.147843.

[7]Oelschlaegel, U., Oelschlaeger, L.von Bonin, M., et al. Comparison of five diagnostic flow cytometry scores in patients with myelodysplastic syndromes: Diagnostic power and prognostic impact[J]. Cytometry Part B: Clinical Cytometry, 2021, Epub ahead of print.DOI: 10.1002/cyto.b.22030.

[8]Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group[J]. Leukemia, 2012, 26(7):1730-1741.DOI: 10.1038/leu.2012.30.

[9]Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS[J]. Leukemia, 2014,

28(9):1793-1798.DOI: 10.1038/leu.2014.191.
[10]Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2012, 120(12):2454-65.DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
[11]中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J].中华血液学杂志, 2019, 40(02):89-97.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes (2019)[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2019, 14;40(2):89-97. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
[12]Mathis S, Chapuis N, Debord C, et al. Flow cytometric detection of dyserythropoiesis: a sensitive and powerful diagnostic tool for myelodysplastic syndromes[J]. Leukemia, 2013, 27(10):1981-7.DOI: 10.1038/leu.2013.178.
[13]van de Loosdrecht AA, Westers TM. Cutting edge: flow cytometry in myelodysplastic syndromes[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(7):892-902.DOI: 10.6004/jnccn.2013.0106.
[14]Westers TM, Cremers EM, Oelschlaegel U, et al. Immunophenotypic analysis of erythroid dysplasia in myelodysplastic syndromes. A report from the IMDSFlow working group[J]. Haematologica, 2017, 102(2):308-319.DOI: 10.3324/haematol.2016.147835.
[15]van de Loosdrecht AA, Kern W, Porwit A, et al. Clinical application of flow cytometry in patients with unexplained cytopenia and suspected myelodysplastic syndrome: A report of the European LeukemiaNet International MDS-Flow Cytometry Working Group[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2021, Epub ahead of print.DOI: 10.1002/cyto.b.22044.
[16]Johansson U, McIver-Brown N, Cullen M, et al. The flow cytometry myeloid progenitor count: A reproducible parameter for diagnosis and prognosis of myelodysplastic syndromes[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2021, Epub ahead of print.DOI: 10.1002/cyto.b.22048.
[17]Behbehani GK, Finck R, Samusik N, et al. Profiling myelodysplastic syndromes by mass cytometry demonstrates abnormal progenitor cell phenotype and differentiation[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2020, 98(2):131-145.DOI: 10.1002/cyto.b.21860.
[18]Bachas C, Duetz C, van Spronsen MF, et al. Characterization of myelodysplastic syndromes hematopoietic stem and progenitor cells using mass cytometry[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2022, Epub ahead of print. DOI:10.1002/cyto.b.22066.
[19]Chauhan R, Singh J, Sharma C, et al. The utility of a single tube 10-color flow cytometry for quantitative and qualitative analysis in myelodysplastic syndrome-a pilot study[J]. Leuk Res, 2021, 107:106651. DOI:10.1016/j.leukres.2021.106651.
[20]Majcherek M, Kiernicka-Parulska J, Mierzwa A, et al. The diagnostic and prognostic significance of flow cytometric bone marrow assessment in myelodysplastic syndromes according to the European LeukemiaNet recommendations in single-centre real-life experience[J]. Scand J Immunol, 2021, 94(2):e13028. DOI:10.1111/sji.13028.
[21]Johansson U, Rolf N, Futhee N, Stewart A. Erythroid side scatter: A parameter that improves diagnostic accuracy of flow cytometry myelodysplastic syndrome scoring[J]. Cytometry B Clin Cyto, 2022, Epub ahead of print. DOI:10.1002/cyto.b.22067.
[22]Della Porta MG, Picone C, Tenore A, et al. Prognostic significance of reproducible immunophenotypic markers of marrow dysplasia[J]. Haematologica, 2014, 99(1):e8-10. DOI:10.3324/haematol.2013.097188
[23]Corrao K, Rezwan S, Atallah E, et al. Prognostic impact of immunophenotypic aberrancies of blasts in lower risk myelodysplastic syndrome[J]. Leuk Res Rep, 2022, 26;17:100329.DOI: 10.1016/j.lrr.2022.100329.